CZĘŚĆ III

Leki stosowane w chorobach układu krążenia i nerek

ROZDZIAŁ 11

Leki przeciwnadciśnieniowe

Neal L. Benowitz, MD

Opis przypadku

Trzydziestopięcioletni mężczyzna z ciśnieniem krwi 150/95 mmHg. Ogólny stan zdrowia pacjenta jest dobry, mężczyzna prowadzi siedzący tryb życia, pijąc kilka drinków dziennie, nie pali papierosów. W historii rodzinnej występowało nadciśnienie, a jego ojciec zmarł w wieku 55 lat w wyniku zwału serca. W badaniu przedmiotowym z odchyleń od normy istotna jest jedynie średnia otyłość. Cholesterol całkowity wynosi 220, a poziom lipoprotein o wysokiej gęstości (*high-density lipoprotein* – HDL) 40 mg/dl, zaś glukoza na czczo 105 mg/dl. Prześwietlenie klatki piersiowej bez zmian. Elektrokardiogram pokazuje powiększenie lewej komory serca. Jak należy leczyć tego pacjenta?

Nadciśnienie tętnicze jest najczęstszą przyczyną choroby sercowo-naczyniowej. W badaniu ankietowym przeprowadzonym w latach 2007/2008 nadciśnienie wykryto u 29% dorosłych Amerykanów [w 2002 roku nadciśnienie wykryto u takiego samego procenta dorosłych Polaków – przyp. tłum.]. Częstość występowania uzależniona jest od wielu przyczyn, w tym między innymi od wieku, rasy i wykształcenia. Według niektórych badań u 60-80% kobiet i mężczyzn nadciśnienie rozwinie się przed 80. rokiem życia. Utrzymujące się podwyższone wartości ciśnienia prowadzą do uszkodzenia naczyń krwionośnych w nerkach, sercu i mózgu oraz powodują wzrost częstości niewydolności nerek, choroby wieńcowej, niewydolności serca, udaru i otępienia. Wykazano, że skuteczne farmakologiczne obniżenie ciśnienia krwi zapobiega dysfunkcji naczyń krwionośnych i prowadzi do istotnego zmniejszenia zachorowalności oraz śmiertelności. Niestety kilka badań ankietowych wykazało, że jedynie od 30% do 50% Amerykanów z nadciśnieniem ma odpowiednio kontrolowane ciśnienie krwi. Obecnie dostępnych jest wiele leków skutecznie obniżających ciśnienie krwi. Wiedza na temat mechanizmów oraz punktów uchwytu ich działania pozwala na dokładne przewidywanie efektów terapeutycznych oraz toksycznych. U większości pacjentów dzięki racjonalnej mono- lub politerapii możliwe jest obniżenie ciśnienia krwi bez wywołania poważnych działań niepożądanych.

NADCIŚNIENIE I REGULACJA CIŚNIENIA KRWI

Rozpoznanie

Rozpoznanie nadciśnienia opiera się na kilkukrotnych pomiarach i uzyskaniu powtarzalnych wyników podwyższonego ciśnienia krwi (tab. 11-1). Ma ono głównie znaczenie prognostyczne i rzadko obejmuje wykrycie przyczyny nadciśnienia.

TABELA 11-1. Klasyfikacja nadciśnienia na podstawie ciśnienia krwi

Ciśnienie skurczowe/ rozkurczowe (mmHg)	Kategoria
< 120/80	Prawidłowe
120-135/80-89	Stan przednaciśnieniowy
≥ 140/90	Nadciśnienie
140-159/90-99	Stopień 1
≥ 160/100	Stopień 2

Z: the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. JAMA 2003; 289: 2560.

Badania epidemiologiczne wskazują, że ryzyko uszkodzenia nerek, serca i mózgu zależy bezpośrednio od stopnia podwyższenia ciśnienia krwi. Nawet lekkie nadciśnienie (rzędu 140/90 mmHg) zwiększa ryzyko ewentualnego uszkodzenia narządowego. Poczynając od wartości 115/75 mmHg, z każdym wzrostem o 20/10 mmHg podwaja się ryzyko choroby sercowo-naczyniowej. Zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe nadciśnienie związane jest z uszkodzeniem narządowym; tak zwane izolowane nadciśnienie skurczowe stanowi poważne zagrożenie dla organizmu. Ryzyko – a co za tym idzie konieczność stałej terapii – rośnie proporcjonalnie do stopnia podwyższenia ciśnienia krwi. Poziom uszkodzenia narządowego, niezależnie od wartości ciśnienia krwi i wieku, jest większy u Afroamerykanów i relatywnie mniejszy u kobiet przed menopauzą w porównaniu z mężczyznami. Inne czynniki ryzyka to: palenie papierosów, zespół metaboliczny włącznie z otyłością, dyslipidemią oraz cukrzycą, objawowe uszkodzenie narządowe w momencie rozpoznania oraz wywiad rodzinny w kierunku choroby sercowo-naczyniowej.

Warto zauważyć, że rozpoznanie nadciśnienia zależy od wysokości zmierzonego ciśnienia krwi, a nie objawów zgłaszanych przez pacjenta. W rzeczywistości nadciśnienie przebiega zwykle bezobjawowo, aż do momentu uwidocznienia pojawiającego się lub już występującego uszkodzenia narządowego.

Etiologia nadciśnienia

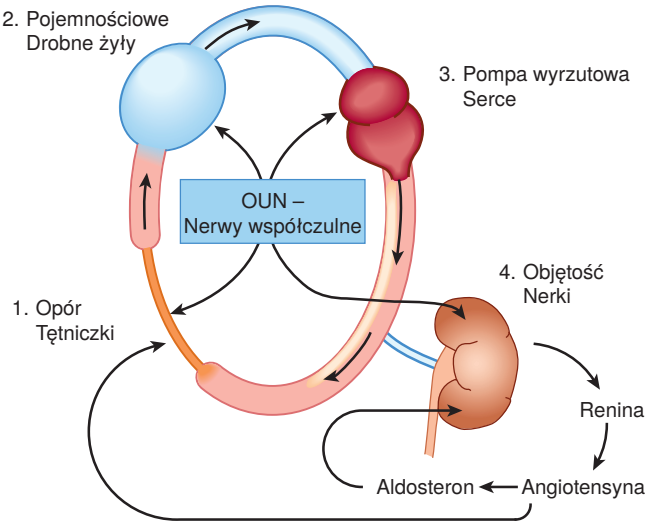
Jedynie u 10-15% pacjentów znana jest przyczyna nadciśnienia tętniczego krwi. W przypadku pacjentów, u których nie było możliwe ustalenie określonej przyczyny nadciśnienia mówi się o *nadciśnieniu samoistnym* lub *nadciśnieniu pierwotnym*. Pacjentów ze znaną etiologią określa się jako tych z *nadciśnieniem wtórnym*. Ważne jest jednak podjęcie próby ustalenia przyczyny w każdym przypadku, ponieważ u niektórych konieczne może być leczenie chirurgiczne, tj. w sytuacji zwężenia tętnicy nerkowej, koarktacji aorty, rakowiaka kory nadnerczy, choroby Cushinga oraz pierwotnego aldosteronizmu.

W większości przypadków podwyższone ciśnienie krwi związane jest z ogólnym wzrostem oporu naczyniowego w tętniczkach, podczas gdy nie zmienia się rzut serca. Szczegółowe badanie funkcji autonomicznego układu nerwowego, odruchu z baroreceptorów, systemu renina-angiotensyna-aldosteron i nerek nie wykazało pojedynczej nieprawidłowości jako przyczyny podwyższonego obwodowego oporu naczyniowego w nadciśnieniu samoistnym. Wydaje się więc, że podwyższone ciśnienie krwi jest zwykle spowodowane przez kombinację kilku nieprawidłowości (etiologia wieloczynnikowa). Dowody epidemiologiczne wskazują na czynniki genetyczne, stres, a także czynniki środowiskowe i dietetyczne (zwiększone spożycie soli oraz zmniejszone potasu i wapnia) jako główne przyczyny rozwoju nadciśnienia. Wzrost ciśnienia krwi wraz z wiekiem nie pojawia się w populacjach z niskim spożyciem sodu. Okazuje się, że w przypadku pacjentów ze źle kontrolowanym nadciśnieniem ciśnienie krwi po obciążeniu chlorkiem sodu wzrasta częściej niż u osób zdrowych.

Heterogeniczność nadciśnienia samoistnego kształtuje się na poziomie 30%. Wiadomo, że mutacje kilku genów związane są z różnymi rzadkimi przyczynami nadciśnienia. Przykładem mogą być funkcjonalne odmiany genów dla angiotensynogenu, enzymu konwertującego angiotensynę I (*angiotensin-converting enzyme* – ACE), adrenergicznego receptora β_2 i α adducyny (białka cytoszkieletu).

Prawidłowa regulacja ciśnienia krwi

Zgodnie z równaniem hydraulicznym tętnicze ciśnienie krwi (*blood pressure* – BP) jest wprost proporcjonalne do produktu przepływu krwi (wyrzut sercowy, *cardiac output* – CO) oraz oporu przepływu krwi przez tętniczki przedwłośniczkowe (obwodowy opór naczyniowy, *peripheral vascular resistance* – PVR):



RYCINA 11-1. Anatomiczne miejsca regulacji ciśnienia krwi.

$$BP = CO \times PVR$$

Fizjologicznie, zarówno u ludzi zdrowych, jak i z nadciśnieniem ciśnienie krwi jest utrzymywane poprzez natychmiastową regulację przepływu krwi i obwodowego oporu naczyniowego wywieraną w trzech anatomicznych miejscach (ryc. 11-1): tętniczkach, drobnych żyłach pozawłośniczkowych (naczynia pojemnościowe) oraz sercu. Czwarta anatomiczna okolica kontrolująca, nerki, przyczynia się do utrzymania ciśnienia krwi poprzez regulację objętości płynu wewnątrznaczyniowego. Odruchy z baroreceptorów, zależne od nerwów autonomicznych, działają w kombinacji z humoralnymi mechanizmami obejmującymi układ renina-angiotensyna-aldosteron, tak aby koordynować funkcjonowanie tych czterech miejsc kontrolujących i utrzymać prawidłowe ciśnienie krwi. W końcu w regulację oporu naczyniowego zaangażowane może być również lokalne uwalnianie naczynioaktywnych substancji ze śródbłonka naczyniowego. Na przykład endotelina 1 (patrz rozdz. 17) kurczy, a tlenek azotu (patrz rozdz. 19) rozkurcza naczynia krwionośne.

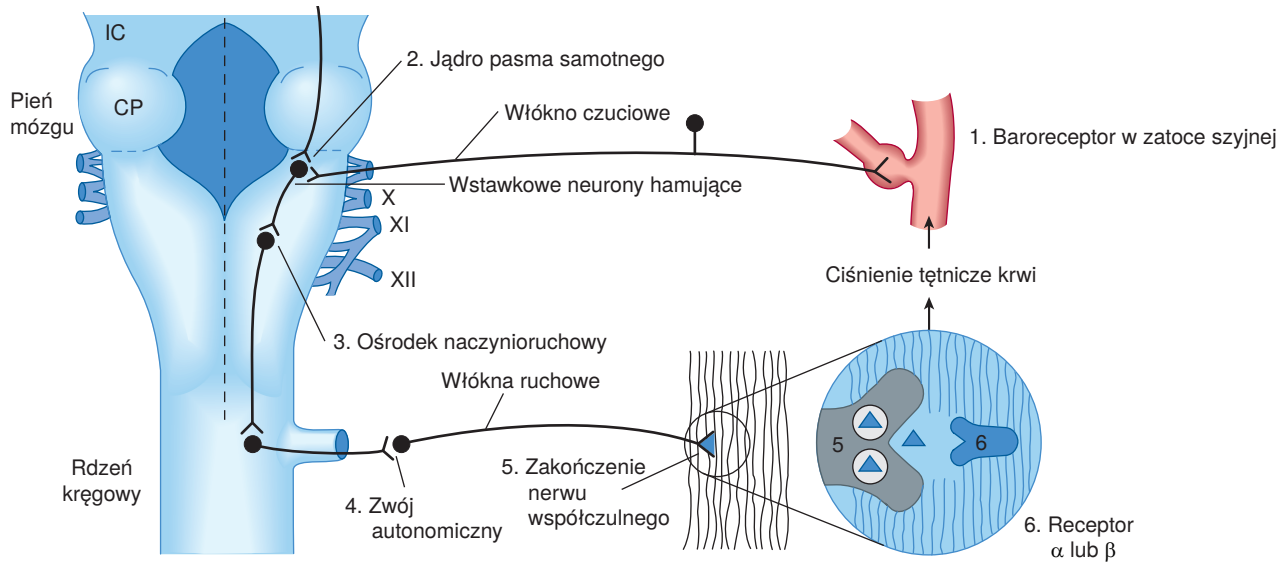
Ciśnienie krwi u pacjentów z nadciśnieniem jest kontrolowane przez te same mechanizmy, które funkcjonują u osobników normotensyjnych. Regulacja ciśnienia krwi u pacjentów z nadciśnieniem różni się tym od osób zdrowych, iż system baroreceptorów oraz nerkowa kontrola objętości ciśnienia wydaje się być „ustawiona" na wyższy poziom ciśnienia krwi. Wszystkie leki przeciwnadciśnieniowe działają poprzez ingerencję w omówione poniżej mechanizmy regulacji ciśnienia krwi.

A. Odruch baroreceptorowy oraz regulacja ciśnienia krwi w czasie zmian pozycji ciała

Odruchy z baroreceptorów odpowiadają za natychmiastowe dostosowanie ciśnienia krwi, przy przejściu z pozycji leżącej do pionowej postawy ciała (ryc. 11-2). Ośrodkowe neurony współczulne wychodzące z okolicy naczynioruchowej rdzenia są aktywne tonicznie. Szyjne baroreceptory są pobudzane przez rozciągnięcie ściany naczynia wywołane przez ciśnienie wewnętrzne (tętnicze ciśnienie krwi). Aktywacja baroreceptorów hamuje ośrodkowe wyładowania układu współczulnego. Odwrotnie, zmniejszenie rozciągnięcia naczynia powoduje zahamowanie aktywności baroreceptorów. Stąd też w przypadku zmiany pozycji na stojącą baroreceptory wyczuwają zmniejszenie ciśnienia tętniczego, które wynika z przemieszczenia krwi do żył poniżej poziomu serca. W efekcie dochodzi do zmniejszenia rozciągnięcia ścian naczynia, co znosi hamujący wpływ odruchu z baroreceptorów na ośrodkowy układ współczulny. Odruchowy wzrost wyładowań współczulnych poprzez zakończenia nerwowe zwiększa obwodowy opór naczyniowy (skurcz tętniczek) oraz wyrzut serca (bezpośrednia stymulacja serca, a także skurcz naczyń pojemnościowych, co zwiększa powrót żylny do serca), przywracając w ten sposób prawidłowe ciśnienie krwi. Ten sam odruch z baroreceptorów reaguje na jakiekolwiek zdarzenie obniżające tętnicze ciśnienie krwi, włącznie z pierwotnym obniżeniem obwodowego oporu naczyniowego (np. spowodowanego przez środek naczyniorozszerzający) lub też zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej (np. w wyniku krwotoku albo nadmiernego wydalenia wraz z chlorkiem sodu wody przez nerki).

B. Odpowiedź nerkowa na obniżenie ciśnienia krwi

Nerki są najważniejszym organem, który poprzez regulację objętości krwi odpowiada za długofalową kontrolę ciśnienia krwi. Obniżenie nerkowego ciśnienia perfuzyjnego powoduje wewnątrznerkową redystrybucję przepływu krwi i wzrost wchłaniania zwrotnego soli i wody. Dodatkowo obniżone ciśnienie w tętniczkach nerkowych, jak również zmniejszona aktywność neuronów współczulnych (poprzez receptory adrenergiczne β) stymuluje



RYCINA 11-2. Łuk odruchu z baroreceptorów.